

BEST AVAILABLE COPY

Instituto
Mexicano
de la Propiedad
Industrial



35978 U.S. PRO

10/082743



02/22/02

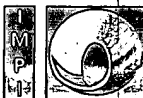
COPIA CERTIFICADA

Por la presente certifico que los documentos adjuntos son copia exacta - - SOLICITUD, DESCRIPCION Y DIBUJOS - - - - de solicitud de PATENTE número 01/011542 presentada en este Organismo, con fecha 13 de noviembre 2001.

México, D.F., 13 de febrero 2002.

LA COORDINADORA DEPARTAMENTAL
DE ARCHIVO DE PATENTES.

T.B.A. YOLANDA JARDÓN HERNÁNDEZ.



<input checked="" type="checkbox"/> Solicitud de Patente <input type="checkbox"/> Solicitud de Registro de Modelo de Utilidad <input type="checkbox"/> Solicitud de Registro de Diseño Industrial <input type="checkbox"/> Modelo <input type="checkbox"/> Dibujo		Uso exclusivo del IMPI No. de expediente: 011542 Fecha y hora de presentación:
Sello Folio de entrada: PA/a/2001/011542 Fecha y hora de recepción:		Fecha y hora de presentación:

Antes de llenar la forma lee las consideraciones generales al reverso

I DATOS DEL (DE LOS) SOLICITANTE(S)	
El solicitante es el inventor(*) <input checked="" type="checkbox"/> 1) Nombre (s): ELIAS HUMBERTO HERMIDA OCHOA 2) Nacionalidad (es): MEXICANA 3) Domicilio; calle, número, colonia y código postal: DURANGO 290-208, COL. ROMA, 06700 Población, Estado y País: MEXICO, D.F. (*) Debe llenar el siguiente recuadro	El solicitante es el causahabiente <input checked="" type="checkbox"/> 4) Teléfono (clave): 5) Fax (clave):

II DATOS DEL (DE LOS) INVENTOR(ES)	
6) Nombre (s): ELIAS HUMBERTO HERMIDA OCHOA 7) Nacionalidad (es): MEXICANA 8) Domicilio; calle, número, colonia y código postal: DURANGO 290-208, COL. ROMA, 06700 Población, Estado y País: MEXICO, D.F. 9) Teléfono (clave):	10) Fax (clave):

III DATOS DEL (DE LOS) APODERADO(S)	
11) Nombre (s): LIC. GLORIA G. ISLA DEL CAMPO Y/O ING. MA. ANGELICA PARDAVELL JUAREZ Y/O LIC. LETICIA NATIVIDAD RANGEL Y/O LIC. JUAN MANUEL ALVAREZ DEL CASTILLO VARGAS 13) Domicilio; calle, número, colonia y código postal: SAN FRANCISCO 310, COL. DEL VALLE C.P. 03100 Población, Estado y País: MEXICO, D.F. 16) Personas Autorizadas: ** VER HOJAS DE ANEXOS **	12) R G P: 14) Teléfono (clave): 53-40-23-00 15) Fax (clave): 5523-6418

17) Denominación o Título de la Invención: REGENERACIÓN DEL CARTÍLAGO ARTICULAR DAÑADO POR LA OSTEOARTRITIS DE GRADO I Y II, MEDIANTE LA APLICACIÓN INTRA-ARTICULAR DE UNA MEZCLA DE HIALURONATO DE SODIO Y DE CONDROITIN SULFATO EN UN VEHÍCULO DE GEL	
---	--

18) Fecha de divulgación previa Día Mes Año	19) Clasificación Internacional uso exclusivo del IMPI
20) Divisioanal de la solicitud Número	21) Fecha de presentación Día Mes Año
22) Prioridad Reclamada: País	Figura jurídica Fecha de presentación Día Mes Año No. de serie

<input type="checkbox"/> Comprobante de pago de la tarifa <input type="checkbox"/> Descripción y reivindicación (es) de la invención <input type="checkbox"/> Dibujo (s) en su caso <input type="checkbox"/> Resumen de la descripción de la invención <input type="checkbox"/> Documento que acredita la personalidad del apoderado	Lista de verificación (uso interno) <input type="checkbox"/> Documento de cesión de derechos <input type="checkbox"/> Constancia de depósito de material biológico <input type="checkbox"/> Documento (s) comprobatorio(s) de divulgación previa <input type="checkbox"/> Documento (s) de prioridad <input type="checkbox"/> Traducción
--	--

Bajo protesta de decir verdad, manifiesto que los datos asentados en esta solicitud son ciertos.	
ING. MA. ANGELICA PARDAVELL JUAREZ Nombre y firma del solicitante o su apoderado	MEXICO, D.F. A 13 DE NOVIEMBRE DEL 2001 Lugar y fecha

Consideraciones generales para su llenado:

- Este formato de solicitud debe llenarse preferentemente a máquina, no obstante podrá presentarse con letra de molde legible si la distribución es gratuita.
- Este formato de solicitud debe presentarse por triplicado.
- Sólo se recibirá el formato de solicitud debidamente requisitado y en idioma español.
- El formato de solicitud y sus documentos anexos deben presentarse en el Coordinación Departamental de Recepción y Control de Documentos de la Dirección Divisional de Patentes del IMPI, ubicado en Arenal 550, Colonia Tepepan Xochimilco, Delegación Xochimilco, C.P. 16020, México, D.F., en el horario de 8:45 a 16:00 horas de lunes a viernes o en la ventanilla de las Delegaciones o Subdelegaciones Federales de la SECOFI u Oficinas Regionales del IMPI.
- La firma del solicitante debe ser autógrafa en cada formato de solicitud.
- En el formato de solicitud marque con una cruz en el recuadro la solicitud que desea presentar.
- En caso de Registro de Diseño Industrial señale además si se trata de un modelo o un dibujo.
- La denominación o título debe ser connotativa de la invención.
- Si la invención fue divulgada dentro de los doce meses previos a la fecha de presentación de la solicitud, indique la fecha de divulgación y anexe la información comprobatoria que marca el Reglamento de la Ley de la Propiedad Industrial.
- En la solicitud de invención que sea divisional de una solicitud previamente presentada, deberá proporcionar el número de expediente, la figura jurídica y la fecha de presentación de dicha solicitud.
- El derecho de reclamar la prioridad sólo tiene lugar si la presente solicitud ha sido previamente presentada en algún país miembro del Convenio de París para la Protección de la Propiedad Industrial. Proporcionar los siguientes datos:
 - País donde se presentó por primera vez la solicitud, fecha y número asignado a la solicitud en dicho país.
- Las solicitudes podrán remitirse por correo, servicios de mensajería u otros equivalentes, asimismo se podrán presentar por transmisión telefónica facsimilar en términos del artículo 5o. del Reglamento de la Ley de la Propiedad Industrial.
- Se autoriza su libre reproducción siempre y cuando no se altere.

Trámite al que corresponde la forma: - Solicitud de Patente, Registro de Diseño Industrial y Registro de Modelo de Utilidad
Número de Registro Federal de Trámites y Servicios: IMPI-00-001
Fecha de autorización de la forma por parte de la Dirección General Adjunta de Servicios de Apoyo del IMPI: 10-XI-00.
Fecha de autorización de la forma por parte de la Comisión Federal de Mejora Regulatoria: 21-XI-00

Fundamento jurídico-administrativo:

Ley de la Propiedad Industrial (D.O.F. 27-VI-91, reformas D.O.F. 02-VIII-94; 26-XII-97, 17-V-99) arts. 38-47, 50, 52, 54 53, 55, 61.
 Reglamento de la Ley de la Propiedad Industrial (D.O.F. 23-XI-94) arts. 5-8, 16, 24-39, 43, 45 y 46.
 Acuerdo que establece las reglas para la presentación de solicitudes ante el IMPI (D.O.F. 14-XII-94, reforma 22-III-99) arts.3-10.
 Acuerdo por el que se establecen los plazos máximos de respuesta a los trámites ante el IMPI (D.O.F. 10-XII-96)art. 3 inciso I y VIII.
 Acuerdo por el que se da a conocer la tarifa por los servicios que presta el IMPI (D.O.F. 23-VIII-95, reformas 28-XII-95, 10-XII-96, 2-V-97, 4-V-98 y 23-II-99, y 11-X-00) art. 1 inciso a); 9, inciso a) y demás aplicables.
 Acuerdo por el que se da a conocer la lista de instituciones reconocidas por el Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial para el depósito de material genético (D.O.F. 30-V-97).
 Acuerdo por el que se dan a conocer los horarios de trabajo del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial (D.O.F. 31-III-99) art. 3 y 6.

Documentos anexos:

Solicitud de Patente y Registro de Modelo de Utilidad

- Comprobante de pago de la tarifa correspondiente (original y copia)
- Descripción, reivindicación, resumen y dibujo (triplicado)
- **Solicitud de Registro de Diseño Industrial**
- Comprobante de pago de la tarifa (original y copia)
- Descripción, reivindicación y dibujo o fotografía (triplicado)
- **Documentos adicionales que deberán presentarse en su caso:**
- Constancia de depósito de material biológico
- Acreditación de personalidad del apoderado, en su caso (original)
- Acreditación del poderdante en el caso de persona moral, señalando el instrumento donde obran dichas facultades y acta constitutiva (original)
- Documento donde se acredite el carácter del causahabiente o de cesión de derechos (original)
- Documento comprobatorio de divulgación previa, en su caso (original y copia)
- Documento de prioridad y su traducción, en su caso (copia certificada expedida por la oficina extranjera)
- Escrito solicitando el descuento del 50%, cuando corresponda (original)
- **Criterios de resolución del trámite**
- Presentar toda la documentación requerida y pagos de la tarifa conforme a la legislación nacional y convenios internacionales de los que México forma parte.
- Será suficiente el cumplir con los requisitos formales al momento de presentar su solicitud.

Tiempo de respuesta:

El plazo máximo de primera respuesta es de 3 meses. No aplica la positiva ni la negativa ficta.

Número telefónico para quejas:

Contraloría Interna en el IMPI 5624-04-12 ó 13 (directo)
 5624-04-00 (conmutador)
 Extensiones:4703, 4705.
 Fax: 56-24-04-35
 Correo electrónico: buzon@impi.gob.mx

Para cualquier aclaración, duda y/o comentario con respecto a este trámite, sírvase llamar al Sistema de Atención Telefónica a la Ciudadanía-SACTEL a los teléfonos: 5480-20-00 en el D.F. y área metropolitana, del interior de la República sin costo para el usuario al 01-800-00-14800 o desde Estados Unidos y Canadá al 1-888-594-3372.

Número telefónico del responsable del trámite para consultas: 5624 04 00 extensiones 4705 y 4708

IMPI (2) 4-23-95

REGENERACION DEL CARTILAGO ARTICULAR DAÑADO POR LA
OSTEOARTRITIS DE GRADO I y II, MEDIANTE LA APLICACION INTRA-
ARTICULAR DE UNA MEZCLA DE HIALURONATO DE SODIO Y DE
CONDROITIN SULFATO EN UN VEHICULO DE GEL

5

Campo de la invención

Esta invención se relaciona con el tratamiento de las
10 lesiones osteocondrales mediante la aplicación intraarticular
de una mezcla de hialuronato y condroitin sulfato sódico.

De manera específica, esta invención encuentra su aplicación
en la regeneración del cartílago articular dañado por la
15 osteoartritis de primer y segundo grado, relacionado con las
articulaciones de rodillas, hombros y sacroilíacas, coxo-
femorales, tobillos y codos, e interfalángicas y de muñecas,
mediante la aplicación intra-articular de una mezcla de
hialuronato de sodio y de condroitin sulfato en gel.

20

Siendo el objetivo principal de la invención el dar a conocer
el nuevo uso médico de la mezcla de hialuronato de sodio y
condroitin sulfato sódico en la regeneración del cartílago
articular dañado, causado durante el padecimiento de la
25 osteoartritis, los métodos de tratamiento y el suministro de

la composición para dichos tratamientos, así como también el obtener la protección de los mismos.

5

Antecedentes de la invención

La osteoartritis es un padecimiento que afecta a millones de personas en el mundo y para el que a la fecha, no se tenía un tratamiento efectivo para resolver el trastorno en forma definitiva y directa sobre la lesión condral.

Esta enfermedad consiste en la degeneración y destrucción gradual del cartílago articular debido a traumatismos y deformidades estructurales de las articulaciones y sobrepeso, dicho proceso adelgaza el grosor del cartílago por el fenómeno conocido como apoptosis, que es la muerte celular programada; cuando la zona superficial ha desaparecido por el adelgazamiento se trata de osteoartritis de primer grado, cuando ha desaparecido la zona tangencial superficial se trata de osteoartritis de segundo grado, existen otros niveles de la degeneración y la destrucción que son los que afectan a la zona profunda y a la calcificada, que es la limítrofe con el hueso subcondral.

25 Las manifestaciones clínicas del desarrollo del padecimiento

son: aumento de volumen de la articulación, dolor, crepitación e incapacidad funcional, que gradualmente y en forma constante, impiden primero realizar caminatas largas y movimientos de flexo-extensión forzadas, según la articulación afectada de la cual se trate, después aparecen dolor y limitación para esfuerzos mínimos y hasta dolor durante el reposo, lo cual interrumpe el sueño; de persistir sin corrección y/o tratamiento, la articulación es destruída en su totalidad, conduciendo al paciente a una cirugía mayor de recambio con prótesis total o a la invalidez.

Se han desarrollado métodos terapéuticos orientados a la corrección de las lesiones del cartílago articular que aparecen en la enfermedad de osteoartritis, pero ninguno de ellos hasta el día de hoy han podido lograr la regeneración *in situ* e *in vivo* del cartílago articular.

Entre los métodos encontramos desde:

a) La aplicación de injertos de tendón, periostio, fascia, músculo o pericondrio.

b) El implante de condrocitos cultivados o fibrina.
(Osteochondral Grafts Improve Symptoms, but May Increase Risk of Osteoarthritis,
medscape.com/medscape/con/2000/AAOS/story.cfm.

c) Administración de factores de estimulación condrogénica como "Insulin-like growth factor I and TGF-B".

d) Implante de matrices sintéticas como colágeno, fibras de carbón .

5 e) Otros, como electromagnetic fields. (j.Buckwalter, M.D., Van C. Mow, PhD, and Anthony Ratcliffe, PhD. Journal of the American Academy of orthopaedic Surgery 1994;2:192-202).

10 Todos ellos han reportado resultados mínimos e incompletos, con formación de tejido de reparación, no de regeneración, resultando un tejido de mala calidad, que no soporta la carga de peso, ni permite reiniciar una función articular con movimiento normal.

15

El tratamiento que tiene una efectividad del 74% al 90% y da excelentes resultados, asemejándose al presentado en la presente invención es el del transplante de condrocitos cultivados autólogos, tratamiento iniciado en 1987 en Suecia

20 y en 1995 en USA, que consiste en tomar material celular condral del paciente, enviarlo a un laboratorio donde se siembra en un medio propicio para su proliferación y una vez logrado el volumen suficiente después de un tiempo que puede variar de semanas a meses, se traslada en un envase especial
25 y se implanta en las zonas lesionadas, cubriendo los defectos

tisulares. Este es un procedimiento costoso y que requiere de someter al paciente a la sala de operaciones para tomar el material celular necesario y para implantar posteriormente dicho material proliferado; además, es necesario un tiempo de espera para tener listo el implante. (VLADIMIR, Bobic, MD AAOS Annual Meeting, March 16, 2000.)

El tratamiento que ha surgido recientemente y que está de moda es el de la aplicación intra-articular con Hylan G-F 20, (Synvisc, Hyalgan, Artz etc.) que es una de las sustancias modificadas que contiene el producto empleado en la presente invención. Esta sustancia sólo actúa sobre el reologismo del líquido sinovial, causando en forma casi inmediata, una sensación de liberación del movimiento y disminución notable del dolor, sin embargo su efecto es transitorio ya que dicha sustancia permanece sólo 72 horas en la cámara articular ya que es absorbida y metabolizada. Los efectos residuales de esta sustancia se presentan sobre los receptores sinoviales causando disminución en el dolor durante varias semanas y hasta meses, sin embargo este efecto aislado es contraproducente para el curso de la enfermedad y para la viabilidad del cartílago, pues al enmascarar la sintomatología, la articulación es usada con más intensidad y la destrucción de la misma se ve acelerada al no corregir el

problema original, ni restaurar la superficie articular dañada.

Como antecedente de la presente invención, en el año de 1982, el solicitante inició la aplicación de hialuronato de sodio (HS) en los caballos pura sangre de carreras de su cuadra en El Hipódromo de las Américas, en la Ciudad de México; debido a que las rodillas y los tobillos son las articulaciones que más se lesionan los caballos de carreras. Este procedimiento se utilizaba ya en USA por los veterinarios de hipódromos. Al observar la reacción de bienestar que esta sustancia les causaba a los caballos, cuando se les aplicaba en las rodillas lesionadas vislumbró en aplicarla en humanos, pero adicionalmente con alguna sustancia que produjera restauración de la superficie dañada.

El solicitante observó que el condroitín sulfato (CS) que es la parte más importante de la molécula de Agreecan, cadenas largas adheridas al core-protein, las cuales son la base del soporte condral, podrían tener un efecto de repavimentación.

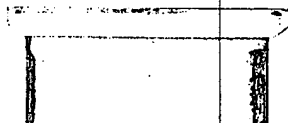
En 1996 de visita en los Laboratorios Alcon en la Ciudad de México, el solicitante descubrió que uno de los productos de uso oftalmológico de esa empresa, contenían las dos sustancias arriba mencionadas en suspensión de Gel (VISCOAT).

El inventor consiguió la información detallada, entre ella la monografía del producto en donde se manifiesta que no tenía efectos secundarios reportados en su uso intra-ocular; además, para este producto se tiene una vasta referencia de los estudios de efectividad y seguridad (CILCO, Inc, Summary of safety and efficacy for Viscoat, 1984). Fue hasta entonces que se dispuso a emplearlo en pacientes con trastornos de osteoartritis de todos los grados para realizar después una discriminación.

10

Los tratamientos habituales mencionados, incluyen antiinflamatorios, antirreumáticos, sistémicos, fisioterapia, infiltración de esteroides de depósito y recientemente se ha puesto en auge la viscoprotección, que incluye sustancias como el ácido hialurónico de alto peso molecular (Hylan G F 20), el cual se infiltra en la articulación, disminuyendo la sintomatología dolorosa.

Se ha demostrado que el cambio de los fluidos intraarticulares, produce bloqueo en los nociceptores de los tejidos subsinoviales y capsulares, y que además de los factores mecánicos de la patología osteocondral, influyen relevantemente los líquidos con relación a sus propiedades lubricantes, así que el cambio de características de viscosidad de estos líquidos, incide favorablemente en la



sintomatología dolorosa osteocondral al infiltrar hialuronato de sodio.

Estudios recientes de un seguimiento de 5 años de estas sustancias, indican que la mejoría clínica es importante y
5 que representa un factor de remisión de la sintomatología dolorosa a corto y mediano plazo, sin embargo, se han reportado efectos adversos al menos en un 7.2 % de los pacientes tratados, caracterizados por dolor severo, derrame sinovial intenso, rash cutáneo y edema maleolar.

10

El presente estudio da a conocer otra alternativa al manejo de lesiones osteocondrales de la rodilla, mediante la aplicación intraarticular de la mezcla de hialuronato y condroitin sulfato sódicos, basado en los principios de
15 condrogénesis y viscoelasticidad implantando una matriz artificial que representa un factor indispensable para la reparación, pues en ella pueden proliferar los condrocitos clonados y restaurar la solución de continuidad, regenerando el cartílago destruido con las mismas características
20 originales.

La evolución sintomática es significativamente favorable y duradera con dicha matriz, debido a la regeneración de las lesiones condrales y no se han reportado efectos secundarios
25 excepto en un paciente que refirió dolor y discreto aumento

de volumen en el sitio de la aplicación, mismo que cedió espontáneamente a las 24 horas, solo se le administró acetaminofen como analgésico.

- 5 Cabe mencionar que el producto se aplica exactamente como se presenta para uso intra-ocular y no se ha realizado ningún cambio en la fórmula, proponiéndose ahora el cambio de la presentación en una jeringa de mayor capacidad, ya que actualmente tiene una presentación de 0.5 cm³ y de 0.75 cm³.

10

Debe señalarse que aunque se trata de la misma preparación para uso intra-ocular, el destino que aquí se le da es totalmente distinto, ya que se aplica en forma intra-articular convencional como inductor de condrogénesis,

- 15 regenerando el cartílago destruido por la osteoartritis.

Como anteriormente se menciono, en 1996 se inició la aplicación experimental de dicha composición en el humano, observando excelentes resultados, que más tarde fueron

- 20 corroborados mediante estudios de artroscopia (visión directa del cartílago articular a través de la inserción de una cámara en la articulación), con estudios de anatomía patológica y de histofisiología, todos concluyentes con los hallazgos clínicos de que se logró la regeneración de
- 25 cartílago articular normal. Por tal motivo, este tratamiento

se presenta como el único procedimiento que existe en la actualidad, capaz de ofrecer una regeneración de hasta el 95% del cartílago articular dañado por la osteoartritis de grado I y II, en cualquier articulación del cuerpo humano.

5

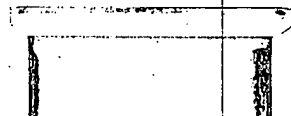
Sumario de la invención

La presente invención se ha desarrollado para resolver el problema de la técnica, relacionado con el tratamiento del
10 cartílago articular dañado por la osteoartritis.

La presente invención introduce un método para lograr la regeneración del cartílago articular por inducción condrogénica a través del implante intra-articular de una
15 matriz artificial en pacientes que padecen osteoartritis de grado I o II de cualquier articulación del cuerpo humano.

El proceso de regeneración se provoca al implantar una matriz artificial formada por el condroitín sulfato donde los
20 condrocitos clonados se establecen, maduran y en conjuntos de 3 a 4 forman su propia matriz hialina definitiva, duplicando el mismo patrón del cartílago natural, con lo que se recupera la continuidad de la superficie articular y se devuelve la movilidad y se elimina el dolor, recuperando así su función.

25



BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Las figuras 1 a 6 representan Imágenes de artroscopia, pre y post implante que se presentan también como pruebas realizadas a pacientes que han llevado el tratamiento: confirmación macro y microscópica de regeneración de la superficie articular con cartílago De Novo de características iguales al original, reporte de patología concluyente y pruebas de histofisiología (Proteína S-100) positiva, confirmando las características del cartílago regenerado.

Las figuras 1 y 2, representan imágenes artroscopicas pre y post tratamiento a dos años.

La figura 3, representa la regeneración de la superficie articular de cartílago De Novo.

Las Figuras 4 y 5, son imágenes microscópicas que muestra la maduración de la zona tangencial a la superficial donde se encuentran los condritos maduros y en etapa de maduración, rodeados de matriz hialina.

La figura 6, es una imagen confirmatoria histofisiológica con la aplicación de proteína S-100, demostrando la reacción del

tejido cartilaginoso a dicha prueba, resultando esta positiva.

CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

- 5 Se presenta bajo el nombre comercial VISCOAT ®, se prescribe para el tratamiento de las lesiones condrales en Osteoartritis (OA) en pacientes que presentan fallas para responder adecuadamente a terapias no farmacológicas tradicionales y a analgésicos simples.
- 10 Se encuentra protegido bajo el número de patente US N° 4 486 416 y también se encuentra registrado ante la SSA bajo el número de registro Reg SSA Mex. No 0735 C 88.
- Dicho producto tiene una presentación de gel que contiene una mezcla de hialuronato de sodio y condroitin sulfato, estas
- 15 sustancias existen en forma natural en el cuerpo humano formando parte del cartílago, la membrana sinovial, cordón umbilical y humor vítreo del ojo.
- La mezcla por cada cm³ contiene 40 mg de condroitin Sulfato, 30 mg de hialuronato de Sodio, 0.45 mg de fósforo monohidrato
- 20 monobásico de sodio, 2 mg de fósforo anhidro dibásico de sodio, 4.3 mg de cloruro de sodio y agua.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

- 25 El producto se aplica por vía intra-articular convencional

previa asepsia y antisepsia de la región, esto se hace en el cuarto de curaciones del consultorio, el producto aplicado es llamado implante, el CS que como ya se explicó es la parte más importante del Agreecan, actúa con sus largas cadenas insertadas en el corazón proteico como elemento de soporte del estroma condral, es así que funge como matriz artificial adhiriéndose al lecho de la lesión permitiendo que los condrocitos clonados que se encuentran sin fijación en la periferia de dicha erosión se asienten en ella y al madurar secreten una matriz hialina definitiva sustituyendo a la temporal (nodriza) y con ello regenerarse hasta lograr recuperar el contorno y grosor original, esto se ha logrado comprobar cuando al realizar artroscopia de control post aplicación del implante, macroscópicamente se observa regeneración del cartílago y microscópicamente se reportan hallazgos de cartílago articular "De Novo" con características morfológicas normales, así como los resultados de histofisiología positivos a la proteína S-100 .

El método para inducción condrogénica de la presente invención de manera preferida, consiste en la aplicación intra-articular de una mezcla que contiene de 60 mg de CS y 45 mg de HS en una suspensión de gel que es el equivalente a 1.5 cm³ de formulación, cuando se trata de articulación mayor y de manera preferida la aplicación de una mezcla que

contiene de 30 mg de CS y 22.5 mg de HS en una aplicación de 0.75 cm³ en articulación menor, el inventor también ha determinado que para articulaciones pequeñas se aplica una mezcla que contiene de 20 mg de CS y 15 mg de HS en una aplicación de 0.5 cm³, cada 15 días y en tres ocasiones, con aplicaciones periódicas cada 3, 6, 9 o 12 meses según resultados. Este método produce la regeneración del cartílago articular destruido por la osteoartritis de grados I y II, hasta en un 94.5 % según resultados obtenidos en el estudio hecho en 325 rodillas y 16 articulaciones coxofemorales.

Descripción detallada de la composición utilizada en el
tratamiento.

15

Como se ha mencionado con anterioridad, es importante considerar que el producto se aplica exactamente como se presenta para uso intra-ocular, sin cambios en la fórmula, utilizando una jeringa de capacidad adecuada con una aguja hipodérmica estéril de 21 x 32.

20

La composición empleada es de 40 mg de CS y 30 mg de HS, 0.45 mg fosfato monohidrato monobásico de sodio, 2.0 mg fosfato anhidro dibásico de sodio y 4.3 mg de cloruro de sodio con agua inyectable, por cm³ de solución viscoelástica.

25


PRUEBAS EFECTUADAS5 **TIPO DE ESTUDIOS:** Prospectivo, longitudinal y experimental.

Se realizo un estudio en el cual se consideraron 210 pacientes, 325 rodillas con Condromalacia y Osteoartritis de grados I y II, y 16 articulaciones (coxofemorales) con
10 sintomatología dolorosa articular y limitación funcional, tratados previamente en la forma convencional con AINES o infiltraciones con esteroides, que fueron refractarios a dicho tratamiento.

15 **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

Durante este estudio, los criterios de inclusión tomados fueron los siguientes:

Se incluyeron pacientes de ambos sexos, con patología condral
20 u osteocondral crónica de rodilla y articulación coxofemoral hasta artrosis grado II, sin mejoría clínica al tratamiento convencional, sin patologías auto inmunes o neoplásicas agregadas, de cualquier edad, con cirugía artroscópica previa, sin manejo reciente de esteroides sistémicos o
25 articulares o antiinflamatorios no esteroideos (AINES).



CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Asimismo, se tomaron los siguientes criterios de exclusión:

- Pacientes con gonartrosis o coxartrosis grado III o mayor,
5 tratamiento reciente o actual con esteroides sistémicos o
intraarticulares, deformidades severas y patología autoinmune
o neoplásica.

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN:

- 10 Abandono de tratamiento, defunción, cambio de terapéutica
médica.

La Valoración Clínica fue la siguiente:

- 15 Dolor: leve, moderado o severo.
Marcha: claudicación ocasional, asistencia de bastón o
muletas o imposibilidad de marcha.
Movilidad: arcos completos, limitación leve, moderada o
severa.
20 Derrame sinovial: mínimo, moderado o severo (ocasional o
constante). (ESCALA DE SCRIPPS FOR SPECIAL SURGERY)

Valoración Radiográfica:

- Cambios radiográficos, pinzamiento articular, Condromalacia y
25 Osteoartritis. Estudios radiográficos pre y post-tratamiento.

Valoración Artroscópica:

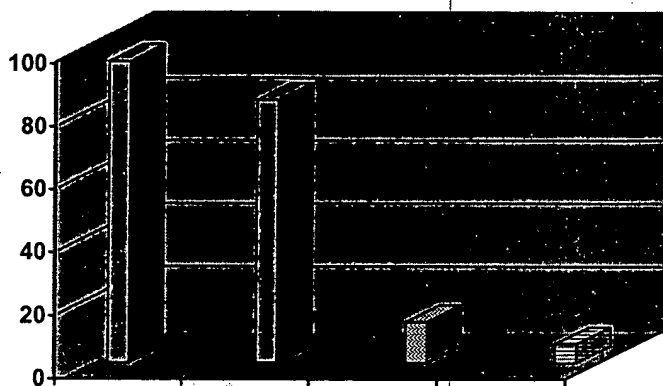
Imágenes previas al tratamiento y posteriores al mismo.

5 RESULTADOS

Son tratados 210 pacientes, 325 rodillas (115 bilaterales (230 rodillas) y 95 unilaterales (95 rodillas), 144 mujeres (68.5 %), 66 hombres (31.5 %), de edades entre los 12 y los 86 años, con una media de 44.2 años, 68 rodillas fueron
10 diagnosticadas como condromalacia, 40 como osteoartritis de grado I y 217 como osteoartritis de grado II.

También fueron tratados 16 pacientes, en donde 14 articulaciones coxofemorales (cadera) (87.5 %) presentaron excelentes resultados y dos articulaciones coxofemorales
15 (12.5 %) no reportaron mejoras.

ESCALA CLINICA ANALOGA VISUAL



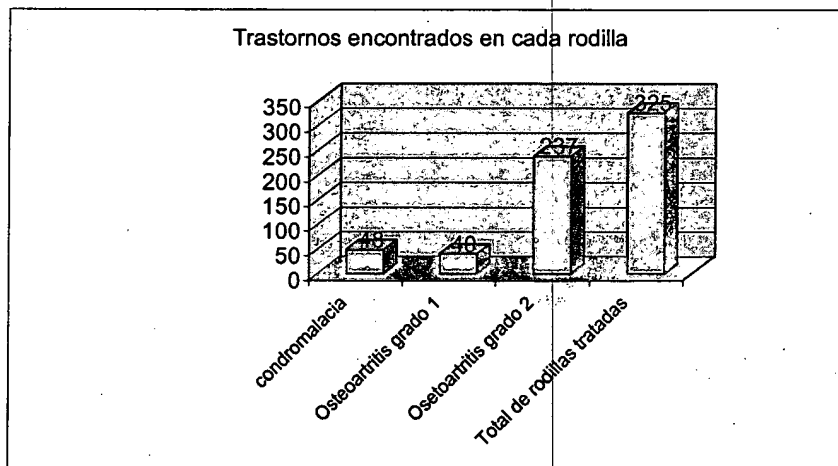
Se aplica una escala análoga visual (SCRPPS CLINIC FOR SPECIAL
5 SURGERY) en donde 309 rodillas (95.07 %) presentaron mejoría
significativa inmediata y evolución satisfactoria hasta por
dos años de seguimiento, 250 rodillas (83.3 %) permanecieron
en las mismas buenas condiciones sin necesidad de tomar
ningún AINE hasta los 50 meses de seguimiento, 32 rodillas
10 (13 %) tuvieron dolor moderado y 18 casos (6 %) sin ninguna
mejoría a corto y mediano plazo. Finalmente, de 16
articulaciones coxofemorales (cadera) osteoartritis grados I,
II, III, y IV, 14 articulaciones coxofemorales de grado I y
II tuvieron excelentes resultados y 2 de estas articulaciones

coxofemorales grado III y IV, debido al avanzado grado destructivo, no se obtuvo un resultado positivo.

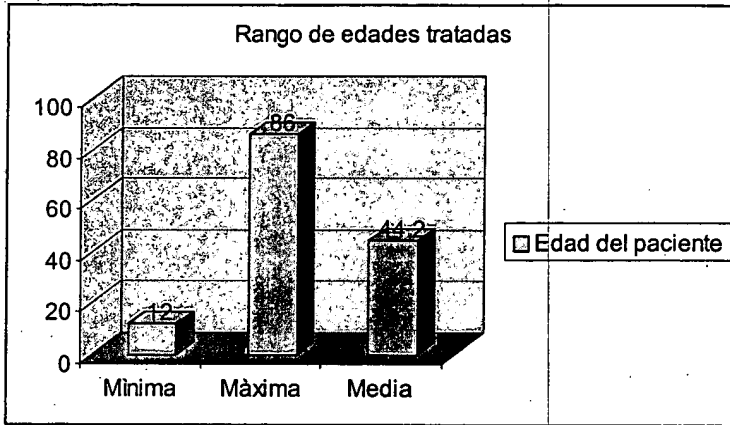
Durante este tratamiento, ningún paciente presentó reacción sistémica y solo uno de ellos reportó dolor y aumento discreto de volumen posterior a la aplicación del implante.

Las siguientes graficas demuestran los resultados anteriormente descritos.

10



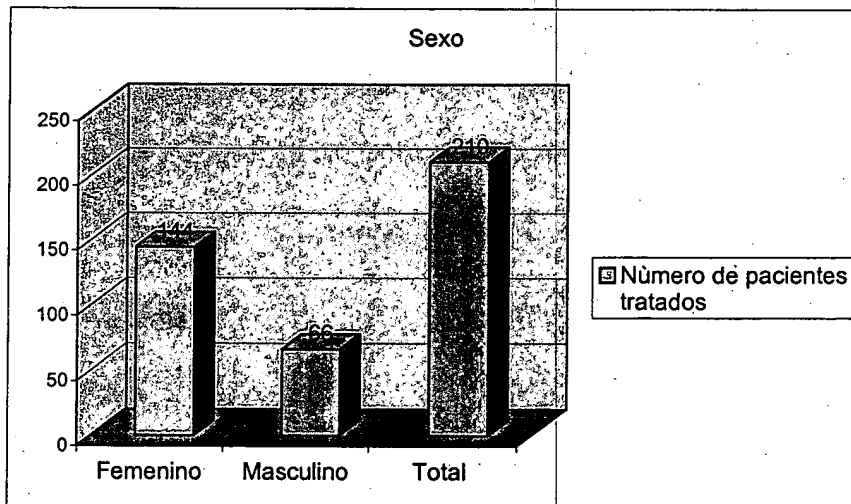
15



5

10

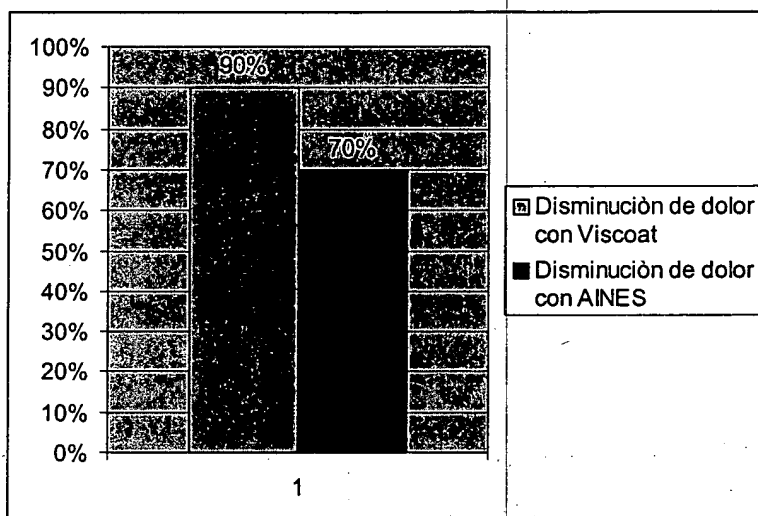
15



Handwritten signature

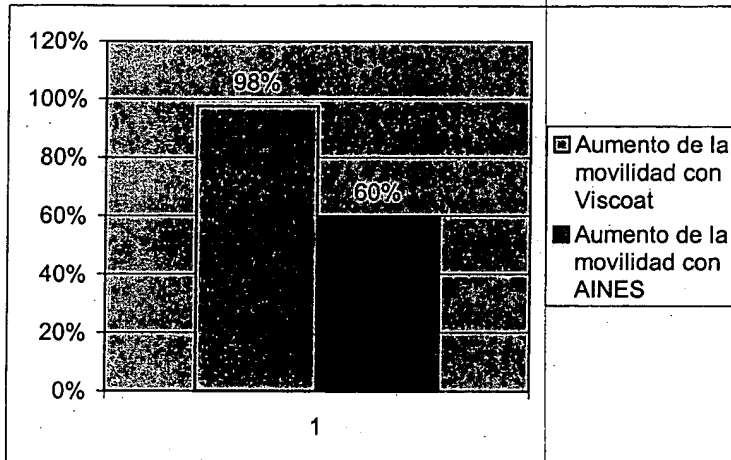
Para complementar los resultados anteriores, se realizó un estudio comparativo, con 20 pacientes tratados con AINES por Osteoartritis de rodilla grado II y 20 pacientes con Viscoat 5 tratados por la misma razón. Al cabo de 90 días los resultados fueron como siguen:

En cuanto a la disminución del dolor a los 90 días:



10

En cuanto al aumento de la movilidad a 90 días:



Resultado a 24 meses con respecto a la escala de HSS (Scripps
5 Clinics):

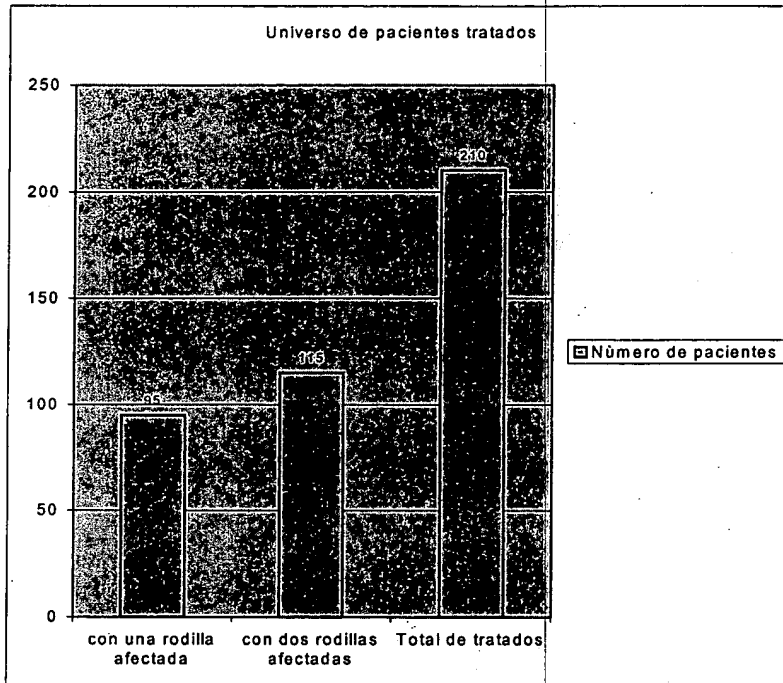
10

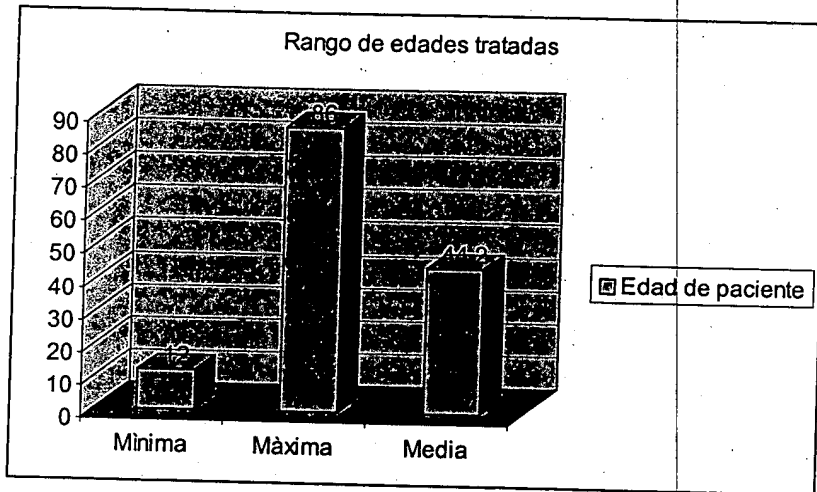
15

20

25

g.



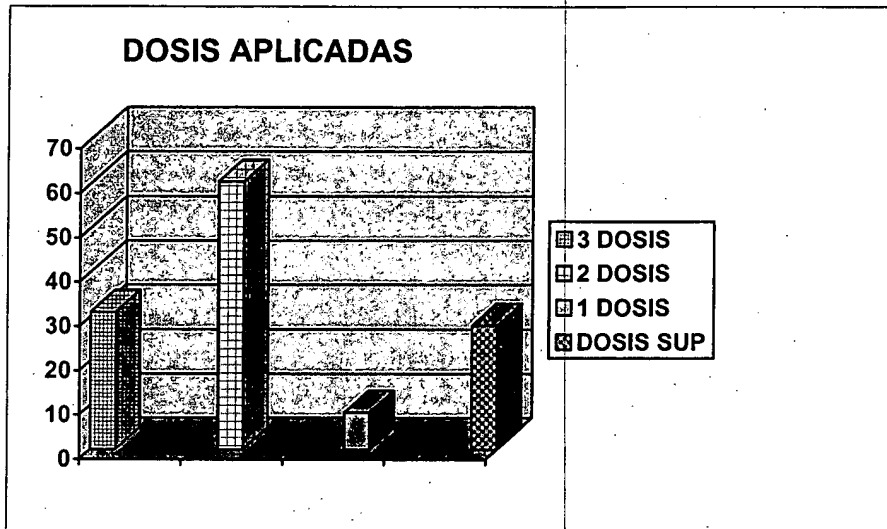


5

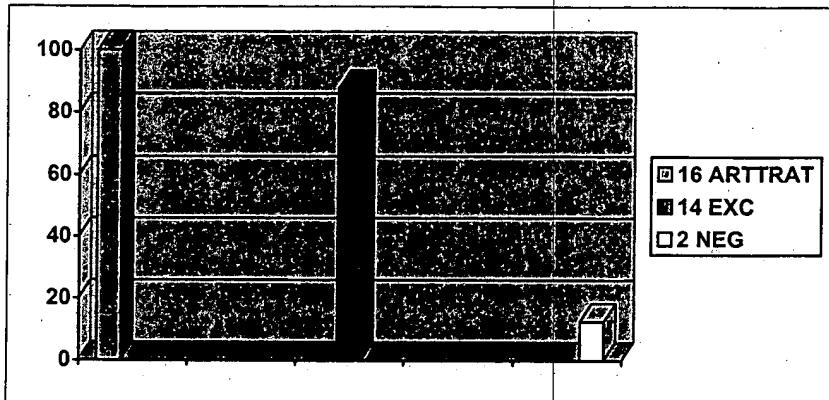
10

15

[Handwritten signature]



Continuando el estudio se aplicaron a 78 rodillas 3 dosis de medicamento cubriendo este numero el 31% de rodillas tratadas, a 151 rodillas se aplicaron 2 dosis cubriendo el 60.4% y 21 rodillas recibieron solo una dosis cubriendo un porcentaje del 8.4%. El 28% indicado en la grafica corresponde a 70 pacientes que han requerido dosis suplementarias después de los 6 meses, hasta en 8 ocasiones, lo cual ha disminuido el índice de dolor nocturno, de marcha y de reposo y ha incrementado el rango de movilidad.



DOSIS APLICADAS

Resultados gráficos de 16 articulaciones coxofemorales, 3 dosis de medicamento cubrieron el 87.5% con resultados excelentes en 14 articulaciones coxofemorales tratadas con el medicamento y el 12.5 % indicado en la grafica corresponde a 2 pacientes que no reportaron resultados positivos.

Tales aplicaciones se realizaron en 9 pacientes hombres y 7 mujeres con edades de entre 27 a 79 años.

10

ESTUDIOS Y PRUEBAS REALIZADOS A PACIENTES QUE DEMUESTRAN LA REGENERACIÓN DE CARTÍLAGO MEDIANTE LA APLICACIÓN DE LA COMPOSICIÓN QUE CONTIENE CS Y HS.

15 Los siguientes ejemplos se ofrecen para ilustrar y demostrar el nuevo uso de la composición de esta invención.

- Paciente femenino, 69 años de edad, con tratamiento previo de la composición de hialuronato de sodio y condroitin sulfato. Biopsia de cartílago de rodilla.

5 DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA:

se efectuó estudio histológico de Cartílago de Rodilla, en el cual la descripción microscópica describió lo siguiente: Los cortes exhiben fragmentos de cartílago maduro, con islas de condrocitos dispuestos en forma regular, y en grupos de 2 a 3, con cohesividad, y están rodeados por matriz hialina sin fibrosis laminar. Los condrocitos tienen núcleo redondo, con citoplasma claro, y morfológicamente son normales y con buena maduración. No hay osificación endocondral, ni calcificación distrófica y de igual forma que en el ejemplo anterior no existe evidencia de neoplasia maligna.

Diagnostico; Biopsia de Cartílago de Rodilla.

Formación de Cartílago De Novo, Morfológica y Arquitecturalmente Normales.

20 Esto se confirma con la imagen de la figura 3.

- Paciente femenino, edad 78 años, con tratamiento previo de la composición de hialuronato de sodio y condroitin sulfato. Biopsia de Cartílago de Condilo Femoral.

Descripción microscópica:

Se llevo a cabo un estudio histológico de varios fragmentos de tejido de forma irregular que en conjunto median 0.5 cm, presentando un color blanco nacarado, de consistencia firme, 5 identificados como derecha e izquierda. Incluidos en técnica de parafina.

Diagnostico; Biopsia de cartílago de condilo femoral:

Fragmento de cartílago maduro, con hialinización parcial. (Sin evidencia de neoplasia maligna). Ver confirmación en la 10 imagen de la figura 4.

Discusión de los resultados obtenidos.

15 El resultado funcional posterior al implante del producto ha sido muy satisfactorio para la gran mayoría de los pacientes tratados. La diferencia entre el manejo medicamentoso sistémico simple y la aplicación del implante intraarticular de condroitin sulfato y hialuronato sódico es muy evidente a 20 favor de este último, habrá que considerar que el simple cambio reológico (viscosidad, elasticidad y plasticidad), intraarticular disminuye el dolor y estimula una respuesta sinovial, cambiando las características viscoelásticas del líquido, sin embargo la diferencia fundamental radica en la 25 respuesta a mediano y largo plazo que otorga la Inducción

Condrogénica provocada por el CS y con ello la solución definitiva a la lesión condral, a las manifestaciones clínicas e incapacidad funcional así como al riesgo de cirugías mayores.


5

Conclusiones:

El tratamiento de las lesiones osteocondrales mediante la aplicación de condroitin sulfato y hialuronato sódicos intraarticulares, ha demostrado tener una respuesta clínica
10 significativamente favorable en relación con el tratamiento convencional. Se ha confirmado con imágenes artroscópicas pre y post- tratamiento, examen microscópico convencional y electrónico así como pruebas de Histofisiología (Proteína S-100 POSITIVA) que el cartílago dañado es regenerado en un
15 lapso aproximado de 2 años, recuperando la estructura y función normales. Las indicaciones del tratamiento intraarticular de Inducción Condrogénica deberá dirigirse a pacientes con Condromalacia y Osteoartritis grados I y II en cualquier articulación del cuerpo.

20

Por lo tanto, deberá tratarse invariablemente la causa original de patología osteocondral, ya que el resultado de largo plazo dependerá de ello. El manejo quirúrgico previo, en los casos con indicación, mediante cirugía mínimo
25 invasiva, se presenta como una alternativa excelente para el



manejo integral de las lesiones osteocondrales y su mejor pronóstico a largo plazo.

En consecuencia, resulta que la mezcla que comprende el hialuronato de sodio y el condroitin sulfato de sodio puede ser utilizada ahora en cantidades definidas en una forma terapéuticamente útil en todas las condiciones patológicas caracterizadas por la aplicación simple vía intra-articular y la ausencia de peligrosidad de ambos componentes vuelven a esta terapia especialmente atractiva.

10

Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por el solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción.

15 Los expertos en la técnica reconocerán que las modalidades preferidas pueden alterarse o enmendarse sin apartarse del espíritu real y alcance de la invención, como se define en las reivindicaciones anexas.

20

25

NOVEDAD DE LA INVENCIÓN

Habiendo descrito el presente invento, se considera como una novedad y, por lo tanto, se reclama como propiedad lo
5 contenido en las siguientes:

Reivindicaciones

1. Uso de una composición que contiene hialuronato de sodio en una proporción de 60 mg de condroitin sulfato, y un proporción de 45 mg de hialuronato de sodio por cm^3 de
10 solución viscoelastica, y/o una proporción de 30 mg de condroitin sulfato, y un proporción de 22.5 mg de hialuronato de sodio por cm^3 de solución viscoelastica, y/o una proporción de 20 mg de condroitin sulfato, y un
15 proporción de 15 mg de hialuronato de sodio por cm^3 de solución viscoelastica, para el tratamiento de la degeneración del cartílago articular, la cual se aplica siguiendo las normas de infiltración intra-articular, en donde se aplica una dosis farmacéuticamente efectiva de 0.5 cm^3 a aproximadamente 1.5 cm^3 cada 15 días, en tres
20 ocasiones durante su fase inicial, induciendo la regeneración del cartílago articular dañado en cualquier parte del cuerpo humano, para recuperar sus características estructurales, químicas y funcionales originales.


2. Uso de conformidad con la reivindicación 1, en donde se realizan aplicaciones periódicas cada 3, 6, 9 o 12 meses, con la finalidad de inducir y mantener la regeneración del cartílago articular dañado.

5 3. Uso de conformidad con la reivindicación 1, en donde se aplica una mezcla que comprende de 60 mg de CS y 45mg de HS en una suspensión de gel en una dosis farmacéuticamente efectiva de 1.5 cm³, cuando se trata de una articulación mayor.

10 4. Uso de conformidad con la reivindicación 1, en donde se aplica una mezcla que comprende de 30 mg de CS y 22.5 mg de HS en una suspensión de gel en una dosis farmacéuticamente efectiva de 0.75 cm³, cuando se trata de una articulación menor.

15 5. Uso de conformidad con la reivindicación 1, en donde se aplica una mezcla que comprende de 20 mg de CS y 15 mg de HS en una suspensión de gel en una dosis farmacéuticamente efectiva de 0.5 cm³, cuando se trata de una articulación pequeña.

20 6. Uso de conformidad con la reivindicación 1, en donde el cartílago articular puede ser seleccionado del grupo que consiste de las articulaciones de: (i) rodillas, hombros y sacroilíacas; (ii) coxo-femorales, tobillos y codos; e (iii) interfalángicas y de muñecas.



7. Uso de conformidad con la reivindicación 3, en donde la dosis farmacéuticamente efectiva es de 1.5 cm³, para el caso de las articulaciones de rodilla, hombros o sacroilíacas.

5 8. Uso de conformidad con la reivindicación 4, en donde la dosis farmacéuticamente efectiva es de 0.75 cm³, para el caso de las articulaciones coxo-femorales, de tobillos y de codos.

10 9. Uso de conformidad con la reivindicación 5, en donde la dosis farmacéuticamente efectiva es de 0.5 cm³, para el caso de las articulaciones interfalángicas y de muñecas.

RESUMEN

La presente invención se relaciona con el uso de la composición formada por el hialuronato de sodio y el
5 condroitin sulfato de sodio, para el tratamiento de lesiones condrales en osteoartritis. En particular, la presente invención está dirigida al nuevo segundo uso médico de la composición antes mencionada. En donde el condroitin sulfato de sodio es la parte más importante de la molécula de
10 Agreecan, la cual representa la base del soporte condral que induce a la regeneración del cartílago. La ausencia de peligrosidad de la composición esta probada mediante la descripción del producto, la cual manifiesta que no tiene efectos secundarios reportados por su uso intra-ocular.

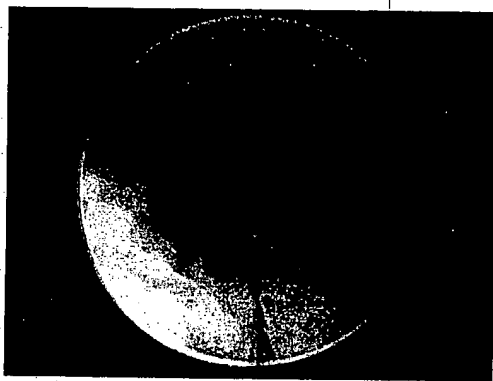
15

20

25

1 / 6

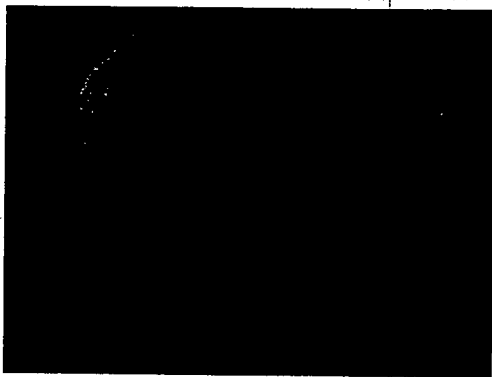
FIG. 1



1

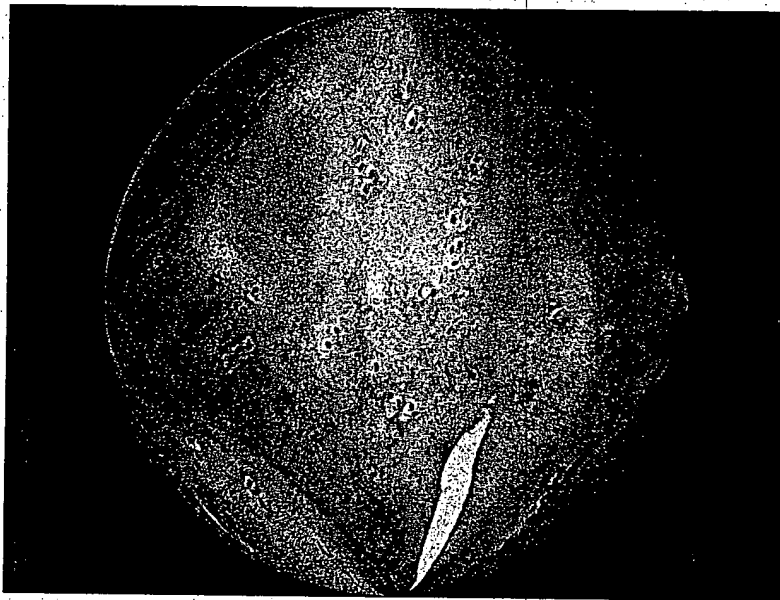
2/6

FIG. 2



3 / 6

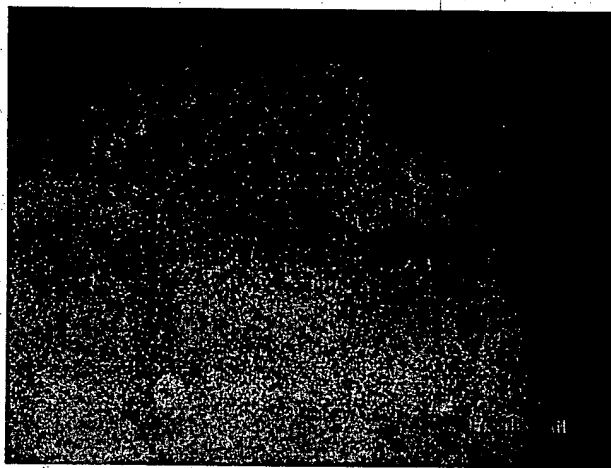
FIG. 3



✓

4/6

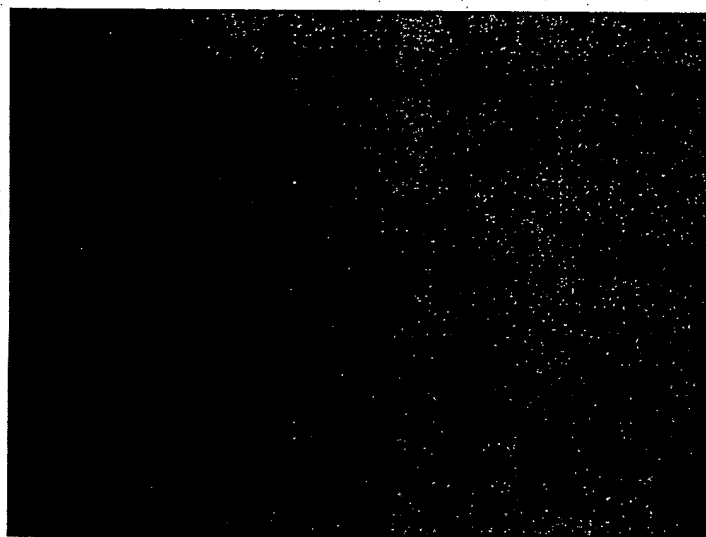
FIG. 4



7

5 / 6

FIG. 5



6/6

FIG. 6

